

FACULTE DE MEDECINE PARIS SAINT-LOUIS LARIBOISIERE

PARIS VII

Nº

99

Année 1971

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Serge COQUILLAT

Interne des Hôpitaux
né le 23 mai 1940 PARIS

présentée et soutenue publiquement le

19

A propos d'un cas de maladie de Behcet
à rythme cataménial

Président : Monsieur B. DUPERRAT, Professeur

PARIS VII

N°

Année 1971

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Serge COQUILLAT

Interne des Hôpitaux
né le 23 mai 1940 PARIS

présentée et soutenue publiquement le

19

A propos d'un cas de maladie de Behcet
à rythme cataménial

Président : Monsieur B. DUPERRAT, Professeur

PARIS 1971

1971

1971

1971

1971

1971

1971

1971



1971

1971

1971

A Monsieur le Professeur DUPERRAT,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury,
avec l'expression de notre respectueuse
gratitude.

A mes grands parents,

A mon père,

A ma mère,

qu'ils trouvent ici le témoignage de ma
reconnaissance filiale

A ma femme,

A mes enfants,

A mes frères,

A ma soeur,

A tous mes amis

A Monsieur le Docteur LETURQUE
Chef du Service de Dermatologie
du Centre hospitalier de Troyes

A Monsieur le Docteur MAHE
Chef du Service d'Ophtalmologie
du Centre Hospitalier de Troyes

A Monsieur le Docteur TIROLE
Chef du Service de Gynécologie-
Obstétrique
du Centre Hospitalier de Troyes

A tous mes maîtres d'Internat

qui nous ont amicalement guidé
et ont su rendre profitable nos
années d'internat

I - INTRODUCTION

On avait remarqué, depuis bien longtemps déjà, que des lésions aphteuses pouvaient se présenter comme "bipolaires", c'est-à-dire à la fois au niveau des muqueuses buccale et génitale. On avait également noté qu'une telle affection évoluait le plus souvent sous forme de poussées récidivantes. Mais il a fallu que des notions aient été acquises, dans les domaines de l'histopathologie, de la biochimie, de l'immunologie, et de la virologie, pour que des hypothèses étiopathogéniques puissent prendre corps, susceptibles d'expliquer le syndrome, dit selon TOURAINE "grande aphtose", ou selon l'auteur turc qui l'a isolé en tant qu'entité autonome, syndrome ou mieux maladie de BEHCET.

L'affection n'est pas fréquente, et l'on estime à quelques centaines le nombre des cas actuellement publiés. C'était donc là une première raison valable pour qu'ayant eu nous-même l'occasion de suivre une malade atteinte de syndrome de BEHCET, nous en faisons le point de départ d'une étude d'ensemble. Mais ce qui surtout nous a paru représenter un élément d'intérêt général et particulier, c'est l'évolution rythmée par les règles qu'a connue cette aphtose bipolaire. Intérêt général, parce que le fait est rarement signalé et même nié par certains auteurs ; intérêt particulier, parce que notre formation se veut d'orientation gynécologique ; une aphtose vulvaire récidivante amène évidemment la malade à consulter un gynécologue. Mais sur le plan dogmatique également, nous

avons cherché une explication endocrinienne à ces poussées très nettement cataméniales, retrouvées seulement dans un petit nombre de cas antérieurement décrits.

Ce double intérêt pratique et dogmatique donnera, nous l'espérons, un sens à notre travail. Nous avons établi pour le réaliser le plan suivant :

tout d'abord un "historique" montrera comment, à partir d'observations isolées, incomplètes, empiriques, on est arrivé à la conception d'une unité nosologique, méritant le nom non plus même de syndrome, mais de maladie de BEHCET ; nos recherches nous ont permis de trouver déjà des écrits relatifs aux ulcérations récidivantes dès 1818 ;

ensuite, nous exposerons notre propre observation ; puis nous aborderons une étude anatomoclinique, en décrivant les différents éléments de la maladie, l'aspect histopathologique des lésions, le syndrome biologique, les formes cliniques puis nous discuterons de l'étiopathogénie, en insistant plus particulièrement sur les possibles mécanismes en cause ; dans ces formes cataméniales récidivantes non plus anarchiquement, mais régulièrement à chaque début de règles, la poussée cédant avec leur terminaison ;

nous tenterons de situer le syndrome sur le plan nosologique et nous terminerons avec son diagnostic et son traitement.

II - HISTORIQUE

La coexistence d'aphtes buccaux et d'aphtes génitaux est connue depuis bien longtemps déjà, puisqu'elle a été signalée dès 1818 par ISNARD, puis en 1860 par BOUSSUGE, en 1881 par PARROT. En 1890 TROUSSEAU décrivait une uvéite évoluant par poussées successives, et en 1895, NEUMANN proposa le terme d'aphtosis pour désigner l'association d'aphtes buccaux et génitaux dont lui-même apportait quatre cas, parmi treize observations d'ulcérations aphteuses de la vulve.

C'est sur le plan des lésions oculaires que BLUTHE se place, en 1908, pour faire intervenir la notion de récurrence d'hypopion. Puis CHAUFFARD, BRODIN et WOLF en 1923 décrivent une maladie atteinte de "stomatite et vulvite aphteuses", suivies de troubles démentiels passagers ; en somme un syndrome de BEHCET à complications neurologiques.

CAROL et RUYS en 1928 sont les premiers à se demander dans quelle mesure les aphtes récidivants de la bouche et de la vulve étaient influencés par le cycle menstruel et par des perturbations endocriniennes ; car pour eux non seulement les règles leur paraissaient influencer l'apparition des poussées aphteuses, mais encore la pathologie ovarienne leur semblait responsable de ces dermatoses cycliques. WHITWELL en 1934 apporte des éléments histopathologiques intéressants, en constatant chez des malades porteuses d'ulcérations buccales et vulvaires des phénomènes emboliques au niveau du revêtement cutané et de l'œil. ZISERMAN en 1935 pose

lui aussi la question d'un rythme cataménial de l'aphtose bipolaire ; mais surtout O. MICHAELIS en 1937, étudiant très en détail les ulcères et aphtes récidivants, bipolaires, buccaux et vulvaires, se demande la part du cycle menstruel, mais ne la retient pas. Il est vrai que ce rythme est rarement observé.

Mais cette année 1937 est surtout marquée par la publication du premier des travaux de l'auteur turc BEHCET, dermatologue, qui relie en un seul syndrome les lésions aphteuses buccales et génitales, les manifestations oculaires, et leur donne une commune origine, sans doute parasitaire. Puis en 1938 la description est reprise, avec cette fois un schéma très précis : aspect trisymptomatique, aphtes buccaux, aphtes génitaux, lésions oculaires, et évolution par poussée récidivantes. L'étiologie virale est cette fois affirmée par BEHCET, sans preuve d'ailleurs. Mais la maladie était isolée, identifiée, et ce fut le point de départ de nombreux autres travaux sur la question. WEEKERS et RIGENSTER en 1933 parlent d'un nouveau syndrome associant une iritis, et des ulcères aigus de la bouche et de la vulve. BEHCET poursuit ses descriptions, en 1938, 1939 et 1940. JEBEJIAN et KALFAYAN en 1942 à propos d'un cas personnel disent avoir isolé des bacilles acido-alcool-résistants lors des examens histopathologiques. FRANCESCHETTI décrit surtout sous l'angle ophtalmologique l'aphtose récidivante. On semblait un peu perdre de vue le caractère cataménial que pouvait cependant évoquer la répétition cyclique chez la femme des poussées buccales et génitales, jusqu'à ce que Mlle H. CURTH-OLLENDORFF repose la question. En 1946 puis en 1952, cet auteur décrit une aphtose récidivante, orogénitale, mais s'accompagnant d'uvéïte et d'hypopyon, réalisant le syndrome de BEHCET. Une observation de CURTH était particulièrement intéressante, puisque

concernant une jeune femme présentant depuis l'enfance et tout au long de l'adolescence des aphtes récidivants de la muqueuse buccale. A partir de la puberté, s'ajoutent aux aphtes buccaux des aphtes génitaux. Mais les poussées successives, anarchiques, n'obéissant à aucun rythme précis, apparaissant parfois avec les règles, mais aussi bien pendant la période intermenstruelle. Puis la malade se marie, est enceinte : au quatrième mois de sa grossesse survient une poussée aphteuse plus accusée que les précédentes : ce qui fait conclure à CURTH que la maladie est indépendante des règles.

ADAMANTIADES, d'Athènes, qui dès 1930 avait décrit la coexistence d'iritis récidivante à hypopyon et les aphtes génitaux, fait paraître en 1949 une très complète étude du syndrome, qui parfois est appelé syndrome d'ADAMANTIADES-BEHCEET. Mais cet auteur, dont les cas sont également masculins ne s'oriente nullement vers la possibilité d'un rythme menstruel des poussées aphteuses.

TOURAINÉ en 1941 avait montré d'après 274 observations, que les aphtes buccaux et génitaux, isolés ou combinés, n'étaient que les manifestations, sur les muqueuses, d'une maladie infectieuse générale beaucoup plus complexe, riche en autres symptômes, cutanés, oculaires, articulaires, généraux, à laquelle il donne le nom d'APHTOSE. Des descriptions détaillées parurent alors en 1941 ; cette conception de TOURAINÉ s'est appuyée sur des cas de plus en plus nombreux, qui atteignaient le chiffre de 343 en 1955, DEGOS décrivit en 1954 une aphtose muqueuse bipolaire avec manifestations cutanées, articulaires et oculaires ; DUPERRAT parlant de la "grande aphtose de TOURAINÉ" en 1955 citait des cas personnels. HAENCH a apporté des exemples d'aphtose récidivante, PHILIPPS et SCOTT, DEWHURST ajoutent encore au dossier. Y. DERNONCOURT en 1955 apporte deux cas de syndrome de

BEHCET dont le premier nous occupe particulièrement : il s'agissait en effet d'une jeune femme de 25 ans présentant une uvéite récidivante avec hypopion, manifestations buccales et génitales, rythmées par les périodes menstruelles, mais selon l'auteur, sans étiologie nette. Le traitement a été absolument inopérant. P.J. MICHEL par contre obtient en 1956 des résultats remarquables sur une aphtose bipolaire par la métacortandracine. LATTES et BATAILLE citent un cas de "grande aphtose" surtout sous l'angle stomatologique. Mme CURTH fait le point de la question de l'aphtose en 1956. BAZEX l'année suivante revient sur la maladie de BEHCET, grande aphtose de Touraine ; THIBAUT en 1958 en décrit tous les aspects.

Mais l'année 1958 nous apporte des éléments nouveaux de premier plan : l'observation de ALBAHARY et BESSEDE, concernant un cas d'aphtose muqueuse cataméniale, avec succès de la delta-cortisone, la thèse de A.J.A. MARTIN, de la même année et qui réalise une belle mise au point de la maladie de BEHCET à rythme menstruel. Voici, résumée, l'observation de ALBAHARY et BESSEDE, -très proche de la nôtre :

Une malade de 24 ans souffre depuis quelques années d'une douloureuse aphtose bucco-génitale à poussées menstruelles, depuis 1951. Son mariage en 1953 n'a pas modifié ces poussées périodiques. Enceinte en 1954, elle en est déberassée pendant toute sa grossesse et pendant les deux mois qui ont suivi. Dans les antécédents, on ne trouve qu'une sinusite chronique traitée par les aérosols de pénicilline. L'aphtose a été jusque là considérée comme un herpès, et traitée par auto-hémothérapie et injections de progestérone ou de testostérone, étant donné l'allure cataméniale des poussées. Chaque tentative thérapeutique a entraîné une amélioration partielle et éphémère. Lorsqu'en 1946 la malade vient consulter ALBAHARY,

les symptômes présentent la chronologie suivante :

- le premier signe menstruel est une vive douleur abdominale précédant de peu le début de l'écoulement sanguin ; début parfois si brutal qu'il entraîne des vomissements, une lypothymie. Les lésions des muqueuses apparaissent une à deux heures plus tard : vésicules peu nombreuses, rapidement transformées en ulcérations occupant la face interne des joues, des lèvres, les bords et la face inférieure de la langue, parfois même les parois du pharynx, ulcérations plus étendues, plus profondes, que les lésions herpétiques. Des ulcérations analogues apparaissent sur la muqueuse des petites lèvres et à l'intérieur du vagin. On ne trouve aucune lésion cutanée d'accompagnement, ni aucune adénopathie. Les ulcérations, brûlantes, sont fort pénibles, elles cicatrisent en quatre à cinq jours sans laisser de traces, sans s'être surinfecter. Les règles durent à peu près autant, et observent le rythme de 28 jours. Il est rare que l'aphtose n'apparaisse pas lors des règles ; en tous cas les prodromes douloureux ne manquent jamais. Le mari et la fille de la malade sont en bonne santé.

Un bilan clinique apparaît satisfaisant. Le traitement consiste en une injection de 50 mg de thiazinamium les 24e, 25e, 26e et 28e jour du cycle, et 30 mg de delta-cortisone par voie buccale pendant quatre jours, jusqu'à l'arrivée des règles. Les règles suivantes se passent sans le moindre incident. Par la suite, même succès, malgré l'arrêt de l'antihistaminique de synthèse et la réduction de la delta-cortisone à 15 mg. Une discrète poussée de papules urticariennes prurigineuses sur les membres inférieurs accompagne les règles suivantes. La vitesse de sédimentation indique un état inflammatoire général latent plus net en période prémenstruelle :

quatre jours avant les règles	: 34-64-82
le 1er jour des règles	: 26-54-72
à l'ovulation suivante	: 17-37

La formule sanguine est normale, sans éosinophilie.

Le mois suivant, un aphte apparaît sur la langue à l'ovulation, il persiste une semaine, et s'accompagne de courbatures dorso-lombaires. Malgré un retard de sept jours sur la cure de delta-cortisone, les règles suivantes ne comportent aucun incident. Au bout de huit mois, on suspend tout traitement, et on assiste au retour de l'ancien tableau clinique, au complet. L'hormone corticotrope reprise 24 heures après le début des accidents n'est guère efficace. On reprend donc la corticothérapie périodique, réduite à 5 mg de delta-cortisone par jour pendant 48 heures à compter du 26^e jour des règles. avec un succès complet qui dure toujours aux dernières nouvelles (1958)

MORTON et GORDON en 1959 considèrent comme un problème gynécologique les lésions génitales du syndrome de BEHCET mais ne semblent pas retenir le rythme cataménial. LAUGIER en 1960 illustre par un cas personnel la grande aphtose de TOURAINE. F.N. SEZER en 1960 également dit avoir cultivé et identifié le virus de la maladie de BEHCET, et insiste sur une exacerbation des symptômes au début des règles. CABRE et BREHM orientent leurs recherches étiologiques vers l'histologie et l'immunobiologie. AYERS en 1965 apporte le cas d'une femme de 40 ans ayant des ulcères de la paroi vaginale antérieure et des ulcères buccaux récidivants ; mais pour cet auteur, le rôle des règles dans le rythme des poussées reste mal défini.

Nous citerons encore, de 1965, l'étude de COSTE et collaborateurs sur l'aphtose généralisée et le syndrome de BEHCET, et la thèse de PERLEMUTER, belle mise au point de nos connaissances actuelles mais dans laquelle l'aspect gynécologique, endocrinien, de l'affection n'est pas spécialement considéré.

Voici maintenant notre observation personnelle.

III - OBSERVATION

Mademoiselle J... Ida, née le 13 juin 1955, est adressée dans le service, le 12 août 1970 par son médecin ophtalmologiste pour bilan étiologique d'une uvéite de l'oeil droit.

Antécédents personnels : après un accouchement naturel à terme, poids de naissance 3 kg, la petite enfance ne présente rien de particulier, en dehors des maladies éruptives banales : rougeole, varicelle. On note toutefois une tendance aux fortes réactions inflammatoires aux piqûres d'insecte, sans urticaire, oedème de Quincke, asthme. Les vaccinations contre la variole, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite n'ont donné lieu à aucun incident. Les tests tuberculiniques étant positifs, l'enfant n'a pas eu de BCG ; toutefois la date exacte du virage demeure imprécise, mais on sait que les réactions tuberculiniques étaient positives en 1968.

Antécédents familiaux : le père est bien portant ; toutefois il présente des aphties buccaux chaque fois qu'il mange des pommes.

la mère est en bonne santé, sans antécédents notables en dehors de crises d'urticaire d'origine alimentaire, non précisée.

Deux frères et une soeur sont bien portants, sans allergie.

Notre malade a été réglée à 12 ans tout-à-fait normalement, sans syndrome prémenstruel, avec des règles de durée et d'abondance normales, tous les 28 jours.

Histoire de la maladie : l'affection évolue depuis deux ans, puisque les premiers signes datent du dernier trimestre 1968. En septembre 1968 se situe une première poussée d'ulcérations de la muqueuse buccale, dans un tableau infectieux : signes généraux intenses, fièvre à 40°, céphalées importantes, frissons, sueurs, arthralgies, cet incident survenant au moment des règles. Un traitement anti-infectieux avait alors été prescrit, tous les signes ont disparu avec la fin des règles.

Depuis cette date, tous les mois sans exception, on observe une poussée d'aphtose buccale accompagnée de signes généraux plus ou moins accentués : une élévation thermique souvent minime, mais toujours accompagnée de céphalées, parfois de cystalgies. Une seule fois, en mars 1969, au moment des règles, il y a eu association d'aphtes buccaux et d'aphtes vulvaires : un élément sur chacune des petites lèvres.

Les poussées ont chaque fois été traitées par des bains de bouche, par des antibiotiques par voie générale, tout rentrant dans l'ordre à la fin des règles.

Il n'y a eu que deux ou trois poussées d'aphtose peu fébriles entre les règles, vers le quinzième jour du cycle. A signaler, en décembre 1969, une poussée de verrues plantaires, une dizaine en deux mois, qui ont été enlevées chirurgicalement.

Il en est ainsi tous les mois jusqu'en août 1970, date à laquelle la poussée d'aphtose menstruelle habituelle s'accompagne pour la première fois d'une atteinte oculaire : brusquement en plein après-midi, à Pontarlier, en période de vacances, survient une baisse subite de l'acuité visuelle, avec brûlure, rougeur, larmoiement, qui l'amène à consulter d'urgence un ophtalmologiste qui constate :

- une uvéite très importante, à droite,

- le trouble du vitré masquant les détails du fond d'oeil, mais laisse apercevoir un oedème chorio-rétinien très accusé,
- l'acuité visuelle de cet oeil droit est inférieure à 1/10,
- les projections lumineuses sont douteuses.

Soupçonnant une maladie de BEHCET, l'ophtalmologiste demande alors l'hospitalisation, pour bilan étiologique.

La malade est hospitalisée dans le service le 12 aout 1970. La poussée d'aphtose buccale et vulvaire a disparu avec la fin des règles, ainsi que les signes généraux.

Examen clinique : l'état général est bon, l'état cardio-pulmonaire est normal. La gorge est propre, l'abdomen normal. L'examen du système nerveux permet de retenir l'absence de signes méningés ; les réflexes sont normaux. A l'examen ostéo-articulaire, on enregistre quelques douleurs malléolaires minimales. L'examen cutané est entièrement négatif. Au niveau des muqueuses, les signes ont disparu.

Examen ophtalmologique : le vitré est très trouble, on constate un oedème chorio-rétinien de tout le fond d'oeil.

Examens complémentaires :

Vitesse de sédimentation 35-69

Numération formule sanguine ;

4 400 000	globules rouges
9 900	globules blancs
60	polynéutrophiles
2	éosinophiles
0	basophiles
8	monocytes
30	lymphocytes
0	plasmocytes

urée sanguine 0,22g/litre

glycémie 1 g/litre

calcémie 100 mg/litre

urines sucre, albumine : néant
culot urinaire stérile

prélèvement de gorge : flore moyenne

radiographie pulmonaire : image thoracique normale

Intra-dermo-réaction à la tuberculine : positive

antistreptolysines 25 U

fibrine 5,74 g

électrophorèse des protéines :

protides totaux	69 g%
sérum albumine	34 %
alpha 1 globuline	3 %
alpha 2 globuline	11 %
beta globuline	9 %
gamma globuline	12 %

des radiographies du rachis et des articulations sacro-iliaques sont normales.

L'histoire clinique étant suffisamment évocatrice pour autoriser le diagnostic de syndrome de BEHCET, un traitement est immédiatement institué : il associe le cortancyl, le potassium, le Virustat, le lysozyme : si bien qu'aux règles suivantes et pour la première fois depuis le début de la maladie aucun aphte n'est apparu.

IV - ETUDE ANATOMOCLINIQUE

La symptomatologie de la maladie de BEHCET est diverse et polymorphe, et ses éléments s'assemblent différemment, d'un cas à l'autre, avec prédominance de l'atteinte de tel ou tel tissu, de telle ou telle localisation. Il est donc nécessaire d'envisager les uns après les autres les symptômes, les lésions et leur localisation propre, puis après une description du syndrome biologique commun, d'envisager des différentes formes cliniques par lesquelles la maladie va se manifester. Nous insisterons chaque fois que l'occasion s'en présentera, sur le caractère rythmé des poussées, puisque c'est lui qui a fait l'originalité de notre observation. Mais disons tout de suite que le rythme est habituel, encore que souvent irrégulier, mais que l'apparition cataméniale des lésions nous a paru exceptionnelle, de même que l'influence de la grossesse. Ce caractère inhabituel rendra évidemment difficiles les hypothèses pathogéniques.

-oOo-

a) Symptomatologie :

Elle est dominée par l'aphtose, dont la localisation bipolaire à la fois buccale et génitale est très pathognomonique de la maladie. Nous ne pouvons mieux faire que de nous reporter aux descriptions de A. TOURAINE à qui l'on doit, avec BEHCET, l'autonomie de l'affection, dite par lui "grande aphtose", descriptions fondées sur plusieurs centaines de cas.

L'aphtose buccale est la première en date dans les deux tiers des cas. Elle débute par une sensation de cuisson, de gêne à la mastication. Puis se forme une tache

érythémateuse prenant rapidement l'aspect d'une plaque blanchâtre légèrement surélevée ; la période d'état, qui est atteinte en quelques heures, consiste en une ulcération découverte par l'enduit blanchâtre qui s'est détaché. Les dimensions sont variables, en moyenne ce sont celles d'une lentille, avec un diamètre de 10 millimètres. Les bords sont arrondis, festonnés, précis, le fond est régulier, rouge, recouvert par places d'un enduit blanchâtre, l'ulcération est entourée d'un halo rouge vif. L'élément repose sur une base peu infiltrée. Le nombre des aphtes est très variables, exceptionnellement unique, on en trouvera de 2 à 6 le plus souvent.

Au niveau de la muqueuse buccale, les aphtes siègent sur la face interne des lèvres, le plancher, les gencives, parfois aussi la face interne des joues, le voile du palais, la langue plus rarement la luette, le pharynx, les amygdales, parfois même l'oesophage. Ces aphtes donnent lieu à une douleur locale entraînant des difficultés de la mastication, souvent une sialorrhée, parfois une haleine fétide si les lésions sont nombreuses, très exceptionnellement une adénopathie satellite inflammatoire.

L'évolution des aphtes est variable, quelques jours, une dizaine en moyenne, parfois davantage, plusieurs semaines à l'extrême. Chez notre malade les éléments apparus avec les règles avaient totalement régressé à leur terminaison. La croutelle dont l'ulcération se recouvrait tombe sans laisser de cicatrice, sauf si la lésion est très étendue. Mais les aphtes récidivent, généralement sans rythme précis, parfois pendant de très longues années. Ce type d'éléments isolés est dit par TOURAINE "insulaire" ; mais il existe également selon cet auteur, une forme miliaire en nombreux petits éléments disséminés sur la muqueuse ; une forme géante, une forme indurée, une forme gangréneuse.

L'aphtose génitale apparaît le plus souvent bien après l'aphtose buccale, des années parfois, la localisation génitale se produisant au cours d'une poussée buccale. Cette seconde localisation n'existe que dans 60 à 65 % des cas, puisque beaucoup d'auteurs ne l'exigent pas pour cependant porter le diagnostic de maladie de BEHCET. Nous pensons pour notre part que la triade, buccale, génitale, oculaire, est le fondement même de l'affection. Il est rare (8 % des cas) que l'aphtose génitale soit la première en date ; le plus souvent les poussées buccales se sont succédées, des mois, des années, pour finir par s'associer à des poussées génitales. L'ulcération est de même type, pourtant souvent moins étendue et moins douloureuse. L'évolution en est plus lente, avec souvent une séquelle cicatricielle, utilisable dans le diagnostic rétrospectif. Disons rapidement que chez l'homme les aphtes génitaux sont moins fréquents que chez la femme, ils se localisent sur le sillon balano-préputial, le scrotum, la verge, le gland, l'urètre. Chez la femme, nous trouvons les aphtes avant tout dans la région vulvaire, sur la face interne des petites et des grandes lèvres, moins fréquemment au niveau du clitoris et de la fourchette ; il est également possible que l'aphtose intéresse le vestibule, la partie inférieure du vagin, et même le col utérin. Les plans avoisinant la vulve peuvent être affectés, les aphtes vulvaires s'accompagnant alors de l'atteinte de l'anus, du périnée, des parties inférieures des cuisses et de la face postérieure de la racine de celles-ci. Comme l'aphtose buccale, les éléments varient en nombre mais sont souvent entre 2 et 6, avec une taille de lentille, de pois. On a décrit une forme d'ulcère volumineux et unique, dit ulcère aigu de LIPSCHUTZ, qui signale également la possibilité d'une forme miliaire.

D'autres localisations, ni buccales ni génitales, sont exceptionnellement observées : fosses nasales (DUPERRAT), pharynx dont TOURAINE apporte 20 cas, oesophage (trois cas), probablement estomac (crises gastriques, DEGOS), duodénum (douleur duodénale observée par CURTH), colon (CORDONNIER).

TOURAINE en 1941 a décrit le premier les aphtes cutanés mais qui semblent surtout accompagner les aphtes génitaux chez l'homme.

Dans la grande aphtose de TOURAINE, il est possible d'observer, au même rythme que les poussées buccales et génitales, des manifestations cutanées non aphtoïdes : érythème noueux dans un tiers des cas. érythème polymorphe dans moins de 10 % des cas, érythème maculeux, rubéoliforme, morbiliforme, de type induré, ou purpurique.

Avec l'aphtose bipolaire, les signes oculaires représentent les éléments cardinaux du syndrome. Pourtant ils ne sont pas absolument constants, bien que TOURAINE leur donne une fréquence de plus de 80 % des cas de grande aphtose. Dans un tiers des cas, ils sont les premiers en date, et ce sont eux qui amènent le malade à consulter. Plus souvent, ils se produisent en cours d'évolution, parfois plusieurs mois ou plusieurs années après le début des aphtes.

Les lésions connaissent deux localisations principales : le tractus uvéal antérieur : iris, corps ciliaire : le tractus uvéal postérieur : choroïde. Mais d'autres lésions oculaires sont également possibles, comme nous le verrons plus loin. Les formes essentielles sont cependant l'iridocyclite récidivante à hypopion, et la choroïdite. L'iridocyclite récidivante à hypopion, ou l'iritis simple unilatérale, plus souvent bilatérale, représente la forme de localisation oculaire la plus fréquente, la plus caractéristique ; inversement le syndrome de BEHCET est respon-

sable d'un quart des uvéites récidivantes de toutes étiologies.

La symptomatologie, au moins au début, ne diffère pas de celle des autres iridocyclites. Il existe du larmoiement, de la photophobie, des douleurs spontanées. A l'examen l'oeil apparaît rouge en particulier autour de la cornée, douloureux à la pression, larmoyant, avec baisse fréquente de l'acuité visuelle. L'examen à la lampe à fente montre l'aspect caractéristique d'iridocyclite avec effet Tyndall de l'humeur acqueuse en petits précipités rétrocornéens. Au début les exsudats iridiens peuvent manquer. D'abord unilatérale dans plus de la moitié des cas, l'uvéite se bilatéralise au fur et à mesure que les poussées se répètent, et très souvent le premier examen révèle une atteinte déjà bilatérale.

A la période d'état l'uvéite est évidente ; dans 70-80 % des cas il existe un dépôt blanchâtre de fibrine, de protéines au niveau de la chambre antérieure, c'est l'hypopion. Plus rare et plus tardif, on peut constater un dépôt hémorragique, l'hyphema. Les synéchies iridiennes varient en importance, mais elles comportent toujours le risque de séclusion pupillaire, avec souvent occlusion associée, par exsudats iridiens. On constate très souvent des troubles tensionnels, hypotonie initiale qui, intense, annonce une iridocyclite grave, mais qui souvent n'est qu'éphémère ; hypertonie, plus fréquente et plus tardive. L'iridocyclite peut donc connaître tous les degrés d'intensité, mais toujours elle affecte une évolution par poussées récidivantes, plus ou moins espacées, avec hypopion.

La chorioïdite ne présente pas, dans la grande aphtose, de caractères spécifiques. Toutefois il en existe deux formes ; une forme diffuse, relativement précoce, mais régressant rapidement ; une forme circonscrite, plus tardive, plus durable.

Selon MAGIWARA, FURUSAWA, les lésions débutent dans le segment antérieur de l'oeil pour gagner ensuite le segment postérieur. On peut donc dire dans l'ensemble que les uvéites chroniques sont graves par la dégénérescence maculaire et les conséquences visuelles qu'elles entraînent, sans prendre de caractère propre à la maladie à laquelle elles appartiennent.

Les autres structures de l'oeil peuvent elles aussi être atteintes de lésions associées, avec une fréquence estimée à 5-10 % des cas seulement ; ce sont :

- la conjonctivite aseptique, précoce, d'intensité variable, pouvant comporter des hémorragies sous-conjonctivales, évoluant assez rapidement vers la régression sans séquelles ;

- les kératites, précoces elles aussi, associées souvent à la conjonctivite, d'évolution favorable et rapide, ne comportant qu'exceptionnellement une ulcération de la cornée ;

- les sclérites et les épisclérites, assez rares, sont précoces, d'évolution favorable ; on les a comparées aux lésions cutanées du syndrome ;

- les lésions du cristallin sont tardives, diffuses, et risquent d'entraîner une cataracte bilatérale ;

- les lésions du vitrée, très fréquentes, associées à l'uvéite sont soit inflammatoires, soit hémorragiques, leur date d'apparition au cours de l'évolution du syndrome est variable. En présence d'une hémorragie, avec opacité moyenne du vitré, une rétinite proliférante est à redouter ;

- les lésions rétiniennes sont graves, tardives, sans tendance à la régression, plus ou moins diffuses et profondes, avec des risques pour la fonction visuelle : ce sont des rétinopathies dégénératives. Une choroïdite importante a pu dans quelques cas être responsable d'un décollement de la rétine. L'électrorétinogramme serait utile pour le dépistage précoce des rétinopathies du syndrome de BEHCET.

Le nerf optique est très fréquemment atteint, mais ses lésions risquent d'être méconnues du fait des difficultés de l'examen du fond d'oeil et de l'appréciation des causes du déficit visuel. L'atteinte est tardive, après quelques années d'évolution, avec un pronostic défavorable, vers l'atrophie optique. Il peut s'agir d'une névrite optique rétro-bulbaire, précédant ou accompagnant l'atteinte uvéale, de l'atteinte de la terminaison du nerf optique au cours de cette même atteinte uvéale, ou enfin de lésions neuro-méningées auxquelles le nerf optique participerait.

Les paralysies oculomotrices sont rares, et relèvent d'une participation neuro-méningée. Le glaucome secondaire est considéré comme fréquent (45 % des cas) et relevant de la complication d'une iridocyclite, d'une altération de l'angle. Dans le premier cas le glaucome est tardif, dans le second cas il est plus précoce.

Le risque visuel majeur du syndrome de BEHCET est la cécité qui provient d'une cataracte inopérable avec atteinte du vitré, ou d'une chorioretinite, ou d'une atrophie, ou d'un glaucome, ou d'une atrophie ossifiante du globe oculaire. Chez notre malade, l'aphtose évoluait depuis environ deux années lorsqu'est survenu un syndrome oculaire de brûlure, rougeur, larmoiement, baisse brutale de l'acuité visuelle, amenant à consulter l'ophtalmologiste très importante uvéite à droite.

Des signes cutanés très fréquents prennent la forme de lésions nodulaires dermo-hypodermiques dans 80 % des cas, siégeant aux membres, souvent le long d'un trajet veineux, au nombre de 5 à 15 : leur disparition spontanée est réalisée en 10-15 jours ; de lésions papulo-nodulaires, de caractère inflammatoire, disparaissant en huit jours sans séquelles ;

des lésions papulo-pustulaires acnéiformes, pyodermiques, pseudofolliculaires. Ces signes sont inconstants, et nous ne les avons pas retrouvés dans notre cas.

Pour compléter la description du syndrome de BEHCET il nous faut encore citer ;

les manifestations vasculaires, phlébites superficielles ou profondes récidivantes ;

les manifestations articulaires, de connaissance récente, présentes dans 65 % des cas, se traduisant par des douleurs, des oligo-arthrites localisées surtout aux genoux, avec parfois une hydarthrose intermittente, des polyarthrites moins fréquentes, des atteintes péri-articulaires, exceptionnelles.

les signes neurologiques, présents dans 10-25 % des cas, sont tardifs et variables ; céphalées et paresthésies, mais aussi syndrome méningé et méningo-encéphalitique, pouvant entraîner de la torpeur, du coma, de la confusion, des troubles mentaux.

Parfois encore le tableau évoque la sclérose en plaque avec évolution par poussées. L'atteinte neurologique comporte un pronostic global défavorable (mortalité 50 %).

les manifestations viscérales sont très diverses ; l'appareil gastro-intestinal serait atteint dans 40 % des cas, avec nausées, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée météorisme, parfois colite ulcéreuse et hémorragique, perforation jéjunale aiguë, iléocolite, correspondant à des lésions histopathologiques caractéristiques, à un ralentissement du transit baryté, à une dilatation localisée ou diffuse.

L'atteinte cardiaque peut prendre la forme d'une péricardite. L'atteinte pulmonaire paraît exceptionnelle.

L'étude de l'appareil endocrinien a été rarement faite dans la maladie de BEHCET, troubles fonctionnels du

du pancréas exocrine, baisse de fixation de ^{131}I par la thyroïde, perturbations de l'axe hypophyso-gonadique, pouvant expliquer, nous y reviendrons, et le rythme cataménial des poussées d'aphtose chez certaines malades, dont la nôtre, et l'amélioration, voire la disparition de l'affection pendant les grossesses.

Si les organes hématopoiétiques ne sont qu'exceptionnellement atteints, la numération formule sanguine étant le plus souvent normale, l'atteinte musculaire est de découverte récente : myalgies, crampes.

Les troubles généraux méritent attention. Il s'agit essentiellement d'une élévation thermique, modérée le plus souvent, accompagnant les poussées d'aphtose, parfois d'une atteinte de l'état général, fatigue, perte pondérale, anorexie. Entre les poussées l'état est absolument normal.

b) Le syndrome biologique n'est nullement pathognomonique du syndrome de BEHCET. La numération formule sanguine demeure normale, parfois une leucocytose, une éosinophilie, modérées, lui donnent un caractère inflammatoire, confirmé par la vitesse de sédimentation habituellement augmentée : de l'ordre 30-50 mm pour la première heure. Le fait intéressant est l'élévation de cette constante lors des poussées aiguës, puis sa retombée dès qu'elles se terminent, avec souvent des chiffres intercalaires normaux.

La dysprotéïnémie peut être considérée comme l'élément capital du syndrome biologique, avec des troubles qualitatifs plus que quantitatifs, présents dans plus de 75 % des cas. Déjà les protides sanguins dans leur ensemble sont un peu augmentés : 75 ou 80 grammes pour 1000. L'examen électrophorétique du sérum permet de constater une augmentation des α_1 protéines, et surtout des α_2 protéines. Les mucoprotéines dépassent un taux de 80 mg pour 100 ml de sérum dans 90 % des cas, au lieu du chiffre normal de 32 mg/100 ml. Une augmentation des glycoprotéines est éga-

lement constatée dans 70 % des cas, avec des chiffres de 130 mg % au lieu de la normale de 78 mg %. Moins augmentées les gamma-globulines atteignent pourtant des taux un peu élevés dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien surtout. On a constaté dans près de la moitié des cas une augmentation de la C-reactive-protein.

Les enzymes sériques demeurent normales SGOT, SGPT en particulier, les autres constantes biologiques, urée sanguine, uricémie, glycémie, ne sont pas modifiées. Les épreuves fonctionnelles du foie sont normales.

-oOo-

c) Formes cliniques : TOURAINE a décrit en tenant compte de la répartition topographique des aphtes et des manifestations qui les accompagnent, quatre formes cliniques, dont la dernière seulement nous semble correspondre à la "grande aphtose" ou syndrome de BEHCET.

- une aphtose purement muqueuse, qui peut être unipolaire, avec signes généraux nuls ou limités : soit buccale, très banale, avec lésions solitaires ou peu nombreuses à chaque poussée soit génitale (75 % des cas féminins) avec également des aphtes uniques ou peu nombreux à chaque poussée ; ou bipolaire : buccogénitale en atteinte simultanée, ou alternée, selon la forme dite à bascule, les signes généraux étant peu marqués. La localisation buccale est la première en date. La double localisation muqueuse a été décrite par NEUMANN sous le terme d'aphtosis;

- une aphtose cutanéomuqueuse, aphtes buccaux et génitaux, lésions de pseudofolliculite cutanée, intéressant surtout le sexe masculin ;

- une aphtose cutanée pure, pseudofolliculites nécrotiques récidivantes très rares (ADAMANTIADIS) ;

- une grande aphtose enfin, ou aphtose généralisée, avec poussées d'aphtes muqueux ou cutanés, manifestations viscérales et générales, traduisant un état de septicémie,

avec des associations fort diverses. "La plus connue, mais non la plus fréquente de ces associations réunit des lésions oculaires et notamment une iritis récidivante à hypopion, aux aphtes bucco-génitaux ; c'est le syndrome de BEHCET qui n'est qu'une forme clinique de l'aphtose" (TOURAINÉ).

Nous verrons ce qu'il faut penser de cette détermination nosographique du syndrome qui nous occupe. Terminons ce chapitre anatomoclinique par quelques indications histopathologiques :

- au niveau de l'aphte on observe une réaction inflammatoire suivie de nécrose et d'élimination du derme superficiel et de l'épithélium. La lésion majeure, la plus précoce aussi, intéresse les petits vaisseaux, l'endothélium étant le siège d'une endothélite proliférante obstruant la lumière vasculaire. Les parois vasculaires sont épaissies, la média est souvent dissociée. Le vaisseau, les espaces périvasculaires sont le siège d'une infiltration diffuse d'éléments polynucléaires, lymphocytaires, plasmocytaires, pouvant gagner les terminaisons nerveuses qui se nécrosent.

Les lésions papulo-nodulaires présentent des altérations vasculaires analogues. Les lésions nodulaires comportent une vascularité inflammatoire, avec turgescence endothéliale, obstruction de la lumière, formation de micro-thrombi, épaississement de la paroi, réaction inflammatoire polymorphe, mais sans cellules géantes, sans granulomes histiocytaires vus dans l'érythème noueux, sans infiltration de globules rouges ni d'hémosidérine, sans formation de micro-abcès.

A la vascularité inflammatoire s'ajoutent une hyalinisation et une transformation fibreuse du tissu

conjonctif. Ces divers aspects évoquent de très près les réactions provoquées dans l'hypersensibilité cutanée : réaction inflammatoire périvasculaire, élimination épithéliale par nécrose, altérations vasculaires avec oblitération et thromboses.

--Au niveau des lésions oculaires, on a constaté : au début de l'évolution, des altérations exsudatives et inflammatoires, atteinte des artérioles et veinules, hémorragies, atteinte des couches granulaires d'abord externe puis interne de la rétine, respectant les cellules gliales. Plus tard, les lésions oculaires sont très diffuses, avec cependant conservation relative des structures de l'iris, du corps ciliaire, de la choroïde, avec aussi une infiltration inflammatoire des lésions vasculaires, un collagène néoformé, une opacité du cristallin, le remplacement du vitré par un tissu cicatriciel fibreux, une destruction quasi-totale de la rétine. C'est là la forme extrême des lésions, qui peuvent demeurer discrètes ou de moyenne intensité, mais toujours on retrouvera à des degrés d'importance variables l'infiltrat inflammatoire, l'atteinte vasculaire, du néocollagène, du tissu fibreux, retrouvés à d'autres niveaux et évoquant une collagénose.

- Au niveau du système nerveux on trouvera de petits foyers de nécrose tissulaire nombreux, disséminés dans le cerveau, tronc cérébral, hypothalamus, capsule interne, noyaux gris centraux, plus rarement cortex, et dans la moëlle. On trouve également une atteinte vasculaire, thrombose, épaissement pariétale, infiltrat inflammatoire.

Quelques études histopathologiques faites au niveau des veines, des muscles, de la synoviale, du poumon, des ganglions, ont fait retrouver la triade : infiltration inflammatoire banale à prédominance lympho-plasmocytaire ;

lésions vasculaires, endothélite, épaissement pariétal, inflammation péri-vasculaire, thrombose :
production excessive de tissu fibreux et de collagène

Ces tableaux histopathologiques n'ont rien de très pathognomoniques, et leur interprétation n'apporte pas d'orientation positive dans l'explication étiopathogénique de la maladie. Il nous faut cependant l'aborder, sous deux angles distincts :

- d'une part, la pathogénie de la triade symptomatique qui caractérise la maladie de BEHCET, avec son aphtose bipolaire, buccale et génitale, et son atteinte oculaire,
- d'autre part, le mécanisme qui rend compte dans quelques cas du rythme cataménial des poussées.

Ce sont ces deux aspects que nous allons tenter de préciser dans les pages qui suivent.

V - ETIOPATHOGENIE

La fréquence du syndrome de BEHCET, sa répartition géographique, sont bien difficiles à préciser, BIETTI a établi un tableau par pays, selon lequel on trouve de 11 à 0,13 cas par million d'habitant. Mais les recherches épidémiologiques dépendent de l'équipement sanitaire de chaque pays et aussi des critères selon lesquels les différents auteurs retiennent le diagnostic. En France, retenons le chiffre de 0,46 par million d'habitants, soit 23 cas publiés sur un total de 848 cas mondiaux.

Il existe une prédominance de cas masculins 1,7 pour 1. Le plus souvent, il s'agit d'adultes jeunes, entre 15 et 40 ans, avec des âges extrêmes de 6 ans et de 65 ans, et un pic entre 25 et 35 ans. Mais retenons qu'entre le début de la maladie et son diagnostic, il peut s'écouler des mois et des années, d'autant plus, comme ce fut le cas chez notre malade, que la puberté imprime aux poussées des caractères nouveaux.

-oOo-

Quant à la cause exacte de l'affection, elle reste bien obscure. TOURAINE pensait que le début chez des sujets jeunes, des poussées souvent saisonnières, en périodes humides et froides, la coexistence fréquente d'aphtes de manifestations cutanées ou viscérales, d'ordre septicémique, tout concourt à faire considérer l'aphtose généralisée comme une maladie infectieuse d'origine hématogène.

Ce furent NEUMANN, PILS, qui émirent les premiers cette hypothèse.

Mais il existe des exemples d'apparition de grande aphte à la suite d'une maladie anergisante, angine, typhoïde, tuberculose, ou au cours d'une grossesse ; à cette notion s'ajoute l'évolution par poussées successives, deux arguments qui pourraient être en faveur d'une allergie vis-à-vis de certains agents microbiens : bacille de Koch, staphylocoque, pyocoques d'origine focale pour BEHCET. On a comparé l'iritis de la maladie de BEHCET à celle de la leptospirose du cheval. Mais beaucoup d'auteurs ont nié cette analogie.

On s'est donc rallié à la théorie d'une infection par un virus spécial, voisin mais non identique à celui de l'herpès, BEHCET avait décrit dans les frottis d'aphte, des corps élémentaires intra-cellulaires et TOURAINE a admis cette origine virale.

Des recherches sont alors parties de cette constatation. Expérimentalement l'aphte n'est pas inoculable à l'homme ni à la cornée du lapin, qu'il s'agisse d'auto ou d'hétéro-inoculation. Par contre LESLIE a réussi à infecter le lapin et à reproduire l'uvéite à hypopion et la méningo-encéphalite sur quatre générations. Cette inoculation dans la chambre antérieure de l'oeil n'a pas été réussie par SEZER mais cet auteur a réussi à cultiver le virus aphteux dans la membrane chorio-allantoïde de l'oeuf embryonné, dans le liquide allantoïde et dans le sac vitellin. Ce virus a déterminé une chorio-rétinite, une iridocyclite chez le lapin, une encéphalite, des lésions cutanées, des thrombophlébites des membres chez la Souris, une pneumonie lobaire hémorragique chez le Cobaye. SEZER a mis en évidence chez cinq malades sur douze des anticorps spécifiques vis-à-vis de ces cultures de virus, par fixation du complément et tests de neutralisation.

La nature virale du syndrome de BEHCET demeure une hypothèse de travail sans avoir encore reçu de confirmation nette.

Des recherches immunologiques ont été entreprises ces dernières années. Depuis des années déjà, WEVE, JENSEN avaient suggéré le rôle d'un facteur allergique, rendu par ailleurs plausible par l'hypersensibilité cutanée, l'évolution par poussées, une certaine analogie avec l'ophtalmie sympathique, avec l'érythème polymorphe, avec les encéphalopathies auto-immunes. Mais quel est l'antigène déclenchant ? ce pourrait être un antigène acquis, bactérie, virus, protéine hétérogène ; ce pourrait être, plus vraisemblablement sans doute, un auto-antigène qui ferait du syndrome de BEHCET l'une des maladies auto-immunes actuellement à l'étude.

Les auteurs japonais surtout ont recherché des anticorps spécifiques, des anticorps anti-muqueuse buccale. OSHIMA les a trouvés dans un cas sur cinq stomatites aphtheuses, dans 2 cas sur 12 polyarthrites rhumatoïdes, dans un cas de périartérite noueuse, et surtout dans 17 des 40 cas de BEHCET étudiés. Ce résultat est à la fois intéressant, puisqu'un anticorps antimuqueuse buccale peut exister dans la maladie de BEHCET, mais décevant puisque cette présence est loin d'être constante et par conséquent ne peut être invoqué dans la pathogénie de la maladie. De plus la présence d'anticorps antimuqueuse buccale n'a qu'une signification limitée : si elle permet d'affirmer la perturbation immunologique, elle n'en donne pas la cause, le mécanisme

Des recherches immynologiques non spécifiques ont été entreprises par des intra-dermoréactions aux gamma globulines humaines agglutinées par la chaleur : elles ont été positives dans le syndrome de BEHCET, sous la forme d'une réaction érythémateuse constituée en 3 à 5

minutes, atteignant son maximum en 25 minutes, mesurant en moyenne quatre centimètres de diamètre et évoluant vers la formation d'une pustule en 24-72 heures. La réaction est négative dans les collagénoses, dans divers états pathologiques, chez les sujets sains. Positive dans le syndrome de BEHCET, elle signifie qu'un anticorps anti-gamma globuline dénaturée est présent.

L'hémagglutination des hémogammaglobulines agglutinées a été positive dans 20 cas sur 30 pour le BEHCET, dans 12 cas sur 13 pour la polyarthrite rhumatoïde, dans 10 cas sur 11 dans les collagénoses ; on serait donc tenté d'inclure le syndrome de BEHCET dans ce dernier groupe.

Avec l'immunofluorescence, les résultats dans le BEHCET sont analogues à ceux des collagénoses, avec une fluorescence cytoplasmique non spécifique des leucocytes en présence du sérum du malade (PERLEMUTTER).

TOURAINÉ, qui retient la nature infectieuse de la grande aphtose, se demande si un certain état de prédisposition individuelle pour contracter l'infection ou pour l'extérioriser n'est pas nécessaire, prédisposition familiale, héréditaire, en dominance régulière. Il existe en effet des cas familiaux, soit concernant quatre générations successives (LARDICK), soit frappant plusieurs membres d'une fratrie.

Si infection il y a, quel en est alors le mécanisme ? Rares sont les cas où un foyer initial a été observé. La porte d'entrée de l'agent infectieux n'est pas établie. Pour TOURAINÉ la propagation hématogène est hautement probable du fait même de l'allure récidivante des manifestations locales et générales ; l'examen histologique des lésions aphteuses révèle les altérations initiales des petits vaisseaux, ce qui entraîne la formation de microfoyers de nécrose locale, caractéristique des aphtes muqueux.

L'évolution par poussées, toujours selon TOURAINE, s'expliquerait soit par une septicémie récidivante, au cours d'une infection probablement virale, peu ou pas immunisante, soit par des phénomènes d'ordre allergique. Dans la plupart des cas, la périodicité est anarchique, et même si elle est mensuelle, on lui a refusé le nom de rythme menstruel. Le plus souvent les poussées se reproduisent tous les 15 ou 30 jours, indépendamment de la menstruation ; de plus la maladie se voit également chez l'homme.

Restent les cas, le nôtre, celui de ALBAHARY et BESEDE dans lesquels le rythme cataménial ne peut être nié. Il faudrait donc tenter d'en expliquer la physiopathologie, et les rapprocher des quelques observations de maladie de BEHCET chez la femme enceinte : dans quelques cas, l'état gravidique a suspendu les poussées, dans d'autres, il les a déclenchées, ou aggravées.

Frappé par les évidentes corrélations entre l'apparition des règles et celle des poussées aphteuses chez sa malade, ALBAHARY a essayé en bonne logique un traitement par des injections de progestérone et surtout de testostérone : au plus il a obtenu une amélioration partielle et surtout éphémère, au point qu'il conclut à l'échec du traitement et par voie de conséquence à l'absence de perturbations endocriniennes. Mais il émet l'hypothèse d'un accident de sensibilisation vis-à-vis de l'état hormonal qui caractérise la phase prémenstruelle. Sensibilisation à un produit de catabolisme hormonal. On ne peut en effet envisager qu'un état particulier de la réceptivité est en cause, puisque par ailleurs ces femmes sont normalement réglées, et que lorsqu'elles surviennent chez elles, les grossesses se déroulent normalement, il est vrai avec des incidences variables sur la maladie de BEHCET.

Il existe toute une pathologie dite réactionnelle, mais le rôle qu'y jouent les glandes sexuelles, s'il est probable, n'est guère démontré avec certitude. Autre hypothèse intéressante mais non vérifiée, tout se passe en clinique gynécologique comme si chez certaines femmes il se produisait des processus réactionnels d'origine endogène aux différentes phases de la vie génitale. On sait parfaitement que certaines manifestations extra-génitales accompagnent la puberté, la grossesse, la ménopause, faisant supposer une sensibilité particulière de certains récepteurs aux influences hormonales par elles-mêmes normales : on a récemment mis en évidence cette sensibilité au niveau des récepteurs pilo-sébacés, avec pour conséquences locales l'acné, et l'hirsutisme. Les variations hormonales du cycle menstruel, de la grossesse, de la période de la ménopause, conditionnent certains troubles, mais ceux-ci ne prennent pas l'allure systémique du syndrome de BEHCET. Par ailleurs, les relations entre hormones et corps histaminiques sont bien connues. In vitro le benzoate d'oestradiol augmente l'activité de l'histaminase ; de même in vivo cette fois, l'injection de corps jaune à la lapine gravide augmente l'activité histaminasique plasmatique. PERRAULT a parlé d'états d'inflation hormonale, et de leur rôle dans l'apparition de ces manifestations pathologiques de nature allergique, sans que le sens de cette action puisse être prévisible.

L'état gravidique offre un intéressant terrain de recherches du fait des profondes modifications hormonales qui l'accompagnent. Celles-ci peuvent être véritablement bénéfiques sur le plan thérapeutique, par l'hypercorticisme ainsi physiologiquement créé : la polyarthrite évolutive connaît pendant la grossesse une constante rémission -ce qui a été à l'origine, rappelons-le, de la découverte de la cortisone et de ses propriétés anti-inflammatoires. Pendant la ménopause également une réduction des

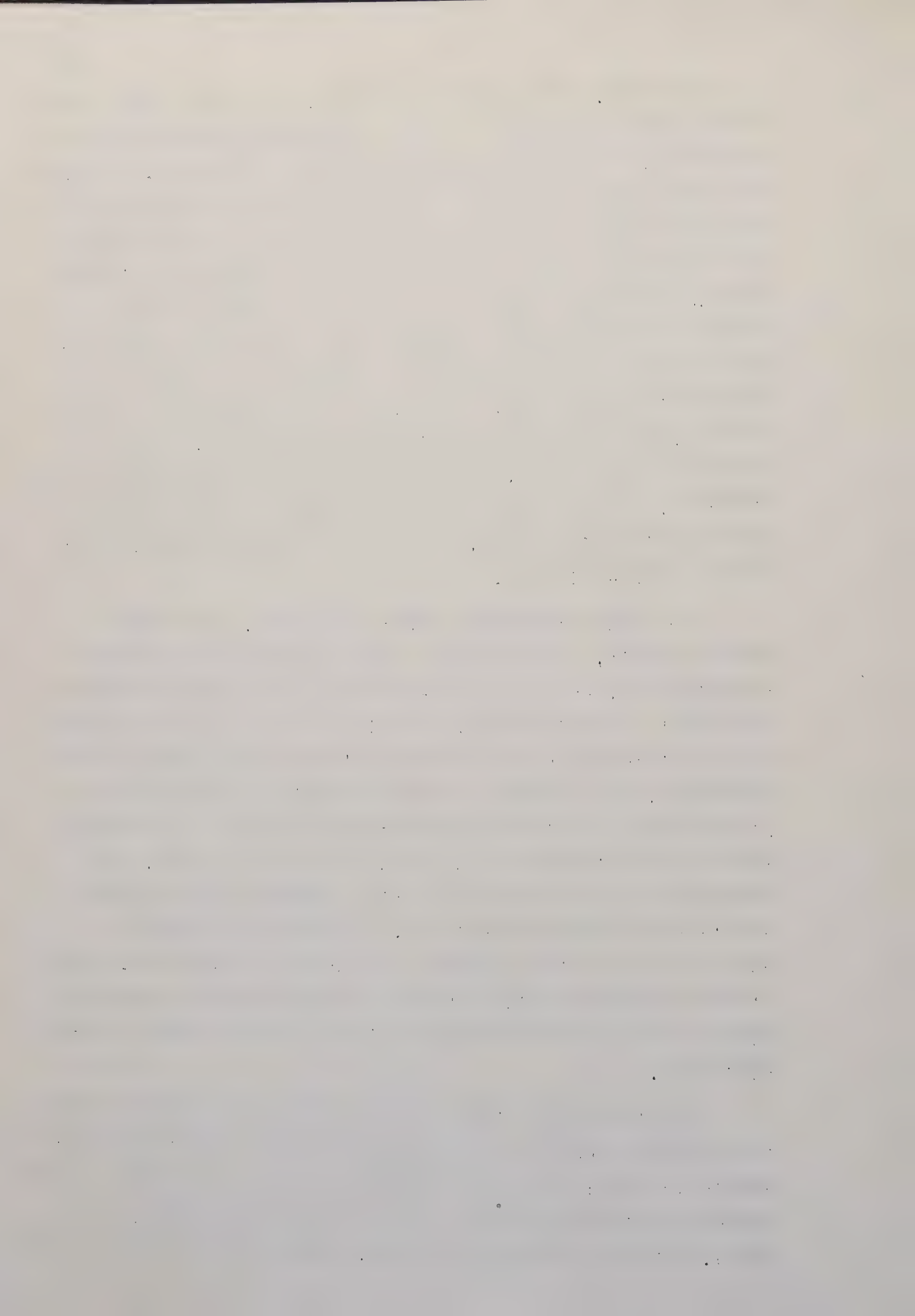
sécrétions hormonales, l'apparition d'un équilibre endocrinien nouveau, expliquent la fréquente interruption des manifestations allergiques cycliques. Des accidents de photosensibilisation rythmés par les règles ont été par TZANCK, SIDI et AMADO, accidents jugulés par la radiothérapie ovarienne qui a entraîné à la fois l'arrêt des règles et la suppression des manifestations de sensibilisation. Il existe des cas de purpura thrombocytopénique évoluant en poussées graves prémenstruelles ; la malade de MATTEI bénéficia définitivement d'une castration hormonale et radiothérapique. Dans l'observation de ALBAHARY, une preuve thérapeutique d'un élément allergisant a été fournie par l'efficacité d'un anti-histaminique de synthèse, associé il est vrai à la delta-cortisone. Le traitement est actif à condition d'être de longue haleine, et administré préventivement, c'est-à-dire bien avant les règles. On trouve là un élément en faveur d'une réaction antigénique, puisque l'on a établi que l'ACTH comme la cortisone, agissent sur les anticorps : ces hormones agissent, selon B. HALPERN, sur la formation des anticorps, mais nullement sur les anticorps déjà en circulation. ALBAHARY arrive ainsi à la conception selon laquelle l'aphthose bipolaire récidivant à chaque menstruation est selon toute vraisemblance une éruption allergique cataméniale par auto-antigène. Il développe comme suit sa thèse :

Il n'est pas impossible que les modifications tissulaires intervenant au niveau de l'ovaire, et plus encore les phénomènes de nécrose cellulaire au niveau de l'endomètre, qui précèdent l'hémorragie menstruelle, déterminent chez certaines femmes une véritable agression humorale, avec une plus grande fréquence que l'action des fluctuations hormonales qui les conditionnent.

En 1948, MACHT, SMITH et SMITH, pensaient avoir isolé dans le sang menstruel et dans les débris endométriaux une substance, une toxine menstruelle dite ménotoxine. Il n'est pas exclu qu'à la longue, certaines femmes peuvent se sensibiliser aux produits protéiques complexes de désintégration constitués lors de la maturation cyclique de l'endomètre. Certaines femmes leur demeurent indifférentes. Celles qui réagissent s'expriment de façon très variable, par une urticaire, un oedème de Quincke, un épisode dit de migraine, céphalée, nausée, par des cystalgies, par du purpura, par des poussées d'asthme bronchique, par un herpès et sans doute, dans notre cas comme dans celui de ALBAHARY, par une grande aphtose bipolaire. Mais dans la grande majorité des cas, le conflit demeure latent, silencieux, infra-clinique.

La corticothérapie paraît efficace, non point à titre curatif, mais en tant que prévention des poussées cataméniales, en cure quasi-permanente de doses chronologiquement fractionnées : ce qui explique dans une certaine mesure l'abolition des poussées d'aphtose au cours de la grossesse, qui réalise un hypercorticisme physiologique. L'hypothèse est d'autant plus séduisante que la corticothérapie de l'aphtose recourt à des doses faibles, donc proches de celles de la sécrétion endogène physiologique de l'hormone corticosurrénale. La malade de ALBAHARY a donc bénéficié d'une rémission pendant sa grossesse. Mais l'observation de PERLEMUTER est encore plus convaincante puisque deux grossesses successives ont eu la même action bénéfique.

Il s'agissait d'une femme de 38 ans vue par Monsieur le professeur DEPARIS et chez laquelle la maladie évoluait depuis 13 ans : poussées d'aphtose buccale inaugurale, très espacées (d'abord séparées pour les deux premières, de 14 mois). Mais à la seconde rechute, apparaît une iritis gauche.



Un traitement local et général apporte une lente régression. A la première grossesse, trois ans après le premier accident tout rentre dans l'ordre, avec la disparition complète des aphtes buccaux et des signes oculaires. Mais huit jours après l'accouchement, apparaissent simultanément une aphtose bipolaire, bucco-génitale, un érythème noueux. Les lésions persistent pendant 16 mois, puis sont interrompues par une seconde grossesse. Huit jours après ce deuxième accouchement, nouvelle poussée d'érythème noueux puis par la suite réapparition de l'iritis. Pendant quatre années l'évolution se poursuit, alternant les poussées d'aphtose et d'érythème noueux, ou associant les deux ordres de symptômes, sans aucun effet de la corticothérapie. Des examens permettent de constater que la maladie est généralisée, atteignant le système vasculaire, les structures ostéo-articulaires, les plans cutanés, seul le système nerveux étant épargné. Le fait dominant ici est la disparition complète de tous les signes pendant chaque grossesse. Et pourtant ici la corticothérapie a échoué.

VI - POSITION NOSOLOGIQUE

On avait d'abord utilisé le terme de "syndrome de BEHCET" pour désigner une variété particulière de la grande aphtose de TOURAINE, avec implication obligée de signes oculaires. Puis devant les caractères stéréotypés de l'affection il fut proposé de parler plutôt de "maladie de BEHCET".

De très nombreux auteurs ont cherché à préciser la position nosographique de la maladie de BEHCET et à surmonter les difficultés inhérentes à la complexité du tableau anatomo-clinique : plusieurs disciplines en effet s'y trouvent impliquées, dermatologie, gynécologie, ophtalmologie, médecine interne, et aussi virologie et allergologie. Il y a lieu d'envisager, pour classer la maladie, son éventuelle appartenance à trois grands groupes de la médecine interne :

- les maladies infectieuses,
- les collagénopathies,
- les immunopathies.

Pour ce qui est des maladies infectieuses, les moyens actuellement disponibles permettent d'affirmer qu'une origine bactérienne est à exclure. Reste l'origine virale, la première émise, la plus facile aussi puisqu'à l'époque elle échappait aux investigations et ne pouvait être prouvée. Avec nos moyens actuels, il faut reconnaître que nous ne sommes pas plus avancés. Reste donc la logique, le raisonnement et l'observation clinique. En admettant l'intervention d'un virus, celle-ci n'est plausible que pour la

première ou les premières poussées. Mais dans des évolutions prolongées, parfois plus de vingt ans, il devient difficile de retenir l'origine virale, sauf si l'on admet les hypothétiques cycles viraux endo-cellulaires, qui restent à prouver.

Pour ce qui est de placer la maladie de BEHCET dans le groupe des collagénoses, bien des arguments positifs nous y inciteraient. Les études anatomopathologiques ont montré l'importance des signes inflammatoires disséminés tant au niveau des structures oculaires, que des vaisseaux, des articulations. Par ailleurs, les examens complémentaires font état d'une constante accélération de la vitesse de sédimentation, de la formule dysprotéinique, du sérum, d'une élévation des glycoprotéines et des mucoprotéines. Les aspects histopathologiques concordent assez bien dans le BEHCET avec ceux des collagénoses : inflammation intense et turgescence fibrinoïde de la substance fondamentale du tissu conjonctif. De tels aspects existent aussi bien dans la périartérite noueuse que dans le lupus érythémateux généralisé et que dans le BEHCET. Pourtant, ces éléments ne sont pas absolument constants dans ce dernier, ni surtout constamment associés, ce qui leur retire de la valeur nosographique. A l'actif de la conception d'une collagénose, il faut verser la fréquente efficacité de la corticothérapie ; mais ici encore, cette thérapeutique connaît des échecs. Donc aucun argument ne permet avec certitude de considérer la maladie de BEHCET comme une collagénose.

Pour ce qui est enfin de l'insérer dans le groupe des immunopathies, plusieurs éléments apparaissent positifs. L'évolution se fait par poussées successives, sous l'action favorisante de facteurs non spécifiques, comme cela a lieu dans d'autres maladies dites allergiques ; facteurs saisonniers et climatiques, facteurs neuropsychiques, facteurs

endocriniens. Les manifestations cutanées du BEHCET sont de type hypersensibilité retardée. La dysprotéïnémie, les perturbations des immunoglobulines, sont bien dans la ligne des maladies immunologiques. De même les manifestations humorales, encore que leur interprétation diffère selon les auteurs : manifestations humorales spécifiques : réactions antigène-anticorps pour les uns, manifestations humorales non spécifiques, du type anti-gammaglobulines humaines, pour les autres.

Ces manifestations immunologiques rendent bien compte des troubles observés, et faute d'identifier un antigène, il faut traiter ces réactions pathologiques provenant d'auto-anticorps en tentant un essai avec les immuno-dépresseurs.

VII - DIAGNOSTIC POSITIF

& DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La triade symptomatique : aphtes buccaux, aphtes génitaux, signes oculaires, autorise le diagnostic de certitude de maladie de BEHCET.

Mais dans bien des cas pourtant authentiques, il manque l'un des éléments, en particulier biologiques : les auteurs japonais parlent alors de syndrome de BEHCET incomplet, et conseillent de retenir le jeune âge du malade lors de la première manifestation, l'évolution par poussées, en exigeant la présence d'au moins l'un des signes majeurs : aphtose buccale, aphtose génitale, iritis. Ils donnent une cotation à des symptômes cardinaux, et aussi aux autres éléments tels que signes méningés et pseudobulbaires, tableau évoquant la sclérose en plaques, les troubles psychiques, les signes cutanés, les phlébites à répétition, les signes articulaires inflammatoires, chez l'homme les localisations urogénitales, les atteintes viscérales, la fièvre au long cours. Une appréciation clinique des intrications des divers signes aboutira au diagnostic de forte probabilité. Sur le plan biologique, sont évocateurs et même significatifs l'accélération de la vitesse de sédimentation, les troubles protéinémiques, intéressant surtout les gammaglobulines et les alpha 2 globulines, muco et glycoprotéines.

Chaque fois que possible, une biopsie sera pratiquée, car elle apporte des arguments histopathologiques de grande valeur : inflammation banale, hypervascularité, fibrose, néocollagène. C'est donc essentiellement sur le plan clinique que sera apporté le diagnostic positif d'après les résultats des examens et d'après les indications fournies par le malade.

Le diagnostic différentiel est complexe, puisqu'il doit tenir compte des secteurs de la médecine interne, de la dermatologie, de l'ophtalmologie et de la neurologie.

Dans le secteur de la médecine interne, le diagnostic différentiel avec le syndrome de FIESSINGER LEROY REITER ne se pose que pour les cas masculins : l'urétrite prend parfois des allures aphteïdes, les lésions buccopharyngées sont des macules rouges indolores : les lésions cutanées sont vésiculo-pustuleuses et peuvent siéger à la plante des pieds ; il existe des lésions exsudatives pleuro-pulmonaires. Mais surtout manquent l'évolution par poussées, l'uvéite à hypopion, l'aphtose bipolaire, alors que les manifestations digestives et articulaires prédominent.

On saura également écarter l'ectodermose pluri-orificielle de STEVENS JOHNSON, qui associe des lésions buccales pseudo-aphteuses, des lésions oculaires, conjonctivite, kératite, des vésicules cutanées, des lésions viscérales, pulmonaires surtout, digestives, urogénitales, ostéo-articulaires. Mais les atteintes de la bouche, de la peau, de l'oeil, sont différentes, le système nerveux est indemne ; enfin le pronostic sévère, général et pulmonaire.

Il est rare qu'une confusion se fasse avec la maladie de BESNIER BOECK SCHAUMANN.

Avec les collagénoses, le diagnostic différentiel du syndrome de BEHCET et du lupus érythémateux symétrique,

de la péri-artérite noueuse, paraît assez facile. L'erreur à craindre est de méconnaître le syndrome de BEHCET au profit d'une de ces collagénopathies.

Avec les affections dermatologiques, on a pu discuter de la dermostomatite de BAADER, affection qui se situe entre l'érythème polymorphe et la maladie de BEHCET, et caractérisée par une éruption papulo-vésiculeuse, une stomatite aphthoïde, des lésions génitales, une atteinte de l'état général. L'absence de systématisation, de déterminations oculaires, nerveuses, vasculaires, articulaires, permet de distinguer les allergides nodulaires de GOUGEROT, l'érythème noueux, certaines réticuloses, du syndrome de BEHCET.

Cependant dans toutes ces affections manquent une étiologie connue, une spécificité des signes histologiques ; enfin dans tous les cas l'hypersensibilité cutanée allergique paraît en cause.

Avec les affections ophtalmologiques, le problème du diagnostic différentiel est assez délicat, en particulier avec les uvéo-névrites. il faut donc discuter d'un syndrome de HARADA, coexistence d'une atteinte neurologique générale, avec céphalées, convulsions, hémiplegie, fièvre, lymphocytose rachidienne, uvéite postérieure et papillite d'apparition plus tardive, évolution favorable ; d'un syndrome de VOGT-KOYANAGI, association d'uvéite-papillite de troubles neurologiques, d'alopécie, d'altérations des phanères ; d'un syndrome de HEERFORDT, uvéite, parotidite, fièvre ; d'une maladie de EALES, hémorragies répétées du vitré et de la rétine, sans manifestations viscérales.

En neurologie enfin, on risque de méconnaître le syndrome de BEHCET au profit d'une méningite lymphocytaire récidivante, d'une sclérose en plaques avec localisations oculaires, de troubles confusionnels avec fièvre.

La recherche d'une hypersensibilité cutanée spécifique et non spécifique pourrait être plus largement utilisée dans l'établissement du diagnostic de maladie de BEHCET, comme l'ont montré JADASSOHN, JENSEN, NAZZARO.

L'hypersensibilité cutanée non spécifique se traduit, en cas de syndrome de BEHCET, par une réaction particulière à l'agression hypodermique. Comme substances, on a injecté des allergènes divers, poussières, pollens, vaccin de DUCREY ; des antigènes spécifiques, tuberculine, mélitine, histoplasmine, lépromine, coccidioidomycine, toxine streptococcique ; l'antigène de FREUND, le sérum physiologique.

On réalise, par scarification, ou par piqure stérile, une agression dermique et hypodermique. En cas de réponse positive, il se produit une papule érythémateuse légèrement infiltrée, surmontée d'une petite pustule du volume d'une tête d'épingle contenant un liquide clair, disparaissant en 5-8 jours. La réponse peut être plus intense, sous forme d'aphtes, de lésion dermo-hypodermique type nouveau. Plus la poussée est intense, plus la réponse est marquée à +++ dans 20 % des cas, ++ dans 20 % des cas, + dans 60 % des cas (NAZZARO). Entre les poussées l'hypersensibilité s'atténue, ou même disparaît. Les corticostéroïdes localement, ou en traitement général, s'opposent à la constitution des lésions en réponse à l'agression non spécifique.

L'hypersensibilité cutanée spécifique fait appel à un antigène préparé à partir de lésions de BEHCET, l'injection provoque chez le malade une réaction papulo-pustuleuse de 2-3 cm de diamètre, des signes généraux, malaises, fièvre modérée, céphalées. Localement la réaction est inflammatoire banale. Elle est négative dans les phases de rémission, et chez les témoins et régulièrement positive en cours de poussée.

Une autre indication utilisable et se rattachant à un mécanisme analogue réside dans la comparaison des valeurs de sédimentation globulaire pendant une poussée, et à la phase intercalaire de rémission. Valeurs nettement plus élevées en période d'activité, abaissées en période d'assoupissement du processus.

VIII - TRAITEMENT

Faute d'avoir pu préciser l'étiologie de la maladie de BEHCET, son traitement reste surtout symptomatique, après que des essais quasi-expérimentaux aient été pratiqués, parallèlement aux hypothèses pathogéniques exprimées.

En 1955, TOURAINE écrivait que "le traitement reste encore très indécis". BEHCET avait préconisé la désinfection du foyer local considéré par lui comme cause de l'aphtose. L'or, l'arsenic, les anti-infectieux, ont régulièrement échoué ;

Les antibiotiques ne sont pas efficaces, pourtant l'auréomycine aurait donné des résultats en cas d'aphte unique récidivant mais non pas dans les grandes aphtoses bipolaires. Des badigeonnages locaux avec une solution d'auréomycine à 0,5 % auraient été actifs selon DISTELHEIM et SULZBERGER.

Les anti-histaminiques, le bédadryl sont justifiés dans la mesure où une sensibilisation allergique est en cause. WHITWELL a pratiqué des injections de 30 à 380 mg par jour avec une dose totale de 210 à 380 mg en un à trois jours. Une action bénéfique a été notée dans deux tiers des aphtes localisés, et dans de nombreux cas de stomatite ulcéreuse.

En vitaminothérapie, on a utilisé la vitamine K, un mélange d'acide folique, de complexe vitaminique B et de nicotamide par voie veineuse, en même temps que la pénicilline ; DEGOS a tiré parfois profit d'injections intra-veineuses de 1,50 g de vitamine C par jour, DAINOW d'un traitement de 75 à 200 mg par jour d'amide nicotinique.

Dès son utilisation, la cortisone, -et aussi l'ACTH- a été administrée dès les premières poussées de l'aphtose bipolaire. O. CURTH a publié ses échecs.

Echec aussi du virus vaccinal, des transfusions sanguines répétées, ou uniques et alors massives (500 cc). La gamma-globuline a été considérée comme efficace par les uns, inutile par les autres.

Actuellement, on oppose au syndrome de BEHCET un traitement général classique, mais aussi des mesures à visées immunologiques, les anticoagulants, les antibiotiques ; on y ajoutera des traitements spécialisés, symptomatiques, selon les manifestations locales présentes, leur formes, leur intensité.

Parmi les traitements classiques, seule la corticothérapie doit être retenue ; elle fera appel à la cortisone, à l'hydrocortisone, à la delta-cortisone, au Dectancyl, à la triamcinolone, etc. L'élément inflammatoire bien établi cliniquement, biologiquement, histopathologiquement, est très favorablement influencé par les corticoïdes ; la fièvre tombe, les arthralgies rétrocedent, les lésions exsudatives diminuent, l'état général s'améliore. Par contre, l'aphtose, l'uvéite, et même les atteintes veineuses et neurologiques ne sont nullement influencées.

Nous avons nous-même expérimenté le Cortancyl, associé au virustat, au lysozyme, et à des prises compensatrices de potassium, avec un plein succès, puisqu'à

partir de ce moment les règles n'ont plus été marquées, comme précédemment, d'une poussée d'aphtose bipolaire, d'une aggravation des signes oculaires. Le traitement cortisonique paraît bien être actuellement le seul recours, mais on saura en préciser l'indication, et en surveiller l'application. Car il sera de longue durée, et de ce fait non dépourvu de risques.

Un traitement à visées immunologiques paraît logique d'après les récentes conceptions physiopathogéniques concernant la maladie de BEHCET. Nous n'en connaissons pas d'exemples publiés, mais des essais dans cette voie semblent souhaitables puisque les phénomènes immunologiques paraissent présents et même importants, comme le prouvent l'existence d'auto-anticorps, d'anticorps anti-gammaglobuline, l'hypersensibilité cutanée non spécifique. On pourra tenter avec prudence les immunodépresseurs, chloraminophène, Immuran. Il y a quelques années, un essai de traitement par les antipaludéens aurait entraîné une nette amélioration.

Pour prévenir les micro-thromboses artériolaires et exercer une action anti-inflammatoire, il serait logique de recourir à l'héparine. Quant aux antibiotiques, ils pourraient être prescrits en association avec la corticothérapie, en traitement d'appoint.

L'importance des phénomènes inflammatoires, des phénomènes immunologiques également, le rythme évolutif de la maladie, incitent Monsieur le professeur DEPARIS, dans la thèse de son élève PERLEMUTER, à poser les indications thérapeutiques suivantes :

la forme classique de la maladie de BEHCET, avec ces poussées successives, ses phénomènes généraux, son atteinte muqueuse, cutanée, oculaire, voire viscérale, avec accélération de la vitesse de sédimentation globulaire et dysprotéïnémie, il paraît indiquer de prescrire :

1°) une corticothérapie à dose anti-inflammatoire et à action immunodépressive, par réduction du tissu lymphoïde, soit 100 mg par jour environ ;

2°) des immunodépresseurs : soit chloraminophène, CB 1348 ou chlorambucol, trois fois deux milligrammes par jour, soit asathioprine (Immuran), à la dose journalière de deux à quatre milligrammes par kg de poids du corps.

La forme comportant des complications veineuses bénéficiera non pas des dicoumarols, mais d'un autre anticoagulant : l'héparine, par voie sous-cutanée, avec la surveillance hématologique qui s'impose.

Ces schémas concernent l'évolution à poussées récidivantes. Si celles-ci s'espacent, disparaissent au moins transitoirement, la question se pose de la poursuite du traitement. Il n'y a pas encore été répondu de façon systématique, chaque cas posant ses indications propres.

A ce traitement général s'ajoutent les mesures prises par le spécialiste, selon la nature et la gravité des lésions oculaires. On peut escompter une action locale de la corticothérapie générale, du fait de ses effets anti-inflammatoires. Mais elle ne supprime pas la nécessité des collyres mydriatiques, atropine, éphédrine, adrénaline ; les collyres à l'hydrocortisone dans le but d'une prévention des synéchies iridiennes. La chirurgie oculaire peut devenir nécessaire en cas d'irido cyclite, de glaucome secondaire.

Si des lésions exsudatives se produisent par exemple au niveau des articulations, des injections in situ de corticoïdes seront bénéfiques. En cas de manifestations neurologiques ou psychiques, les sédatifs, les anti-convulsivants, les thymoleptiques peuvent trouver leur indication.

Malgré le rôle indéniable de facteurs endocriniens dans les quelques cas de syndrome de Behcet à rythme cataménial, l'hormonothérapie ne paraît pas efficace. PERLEMUTER, devant la disparition des symptômes au cours de deux grossesses successives, a jugé logique de tenter un traitement par les oestro-progestatifs lors de la reprise des poussées dans le post-partum : il n'a obtenu aucun résultat.

IX - CONCLUSIONS

I - Au fur et à mesure que s'accumulaient les observations et que se perfectionnaient les diverses méthodes d'examens histopathologiques et biochimiques, il a été possible de dégager une triade symptomatique bien caractérisée, associant une aphtose buccale, une aphtose génitale et des lésions oculaires à type surtout d'uvéite ; mais le fait marquant a été l'évolution du syndrome par poussées successives, pendant des années, séparées de périodes intercalaires pratiquement normales. A cette entité on a donné le nom de grande aphtose de TOURAINE, et à cette forme trisymptomatique rythmée celui de syndrome de BEHCET.

II - Les deux sexes peuvent être atteints, mais les cas féminins peuvent présenter des particularités liées aux événements de la vie génitale : apparition à la puberté, rythme cataménial des poussées, disparition totale des manifestations pendant la durée de la grossesse. Nous avons eu nous-même la possibilité de suivre un cas de syndrome de BEHCET nettement influencé par les règles, ce qui, d'après la littérature médicale mondiale, paraît assez exceptionnel.

III - Replaçant notre propre observation dans l'ensemble des études consacrées au syndrome de BEHCET, nous en avons analysé les différents éléments, en recher-

chant plus particulièrement une explication pathogénique à la maladie dans son ensemble, à son caractère rythmé plus particulièrement, et enfin à sa coïncidence avec les règles plus spécialement encore. Au cours des années, une origine infectieuse, virale, a d'abord été recherchée, fondée plus sur l'anatomoclinique que sur l'isolement et l'identification d'un agent pathogène. Plus intéressantes ont été les constatations faites dans le domaine immunologique, sans que la nature de l'anticorps spécifique ou non spécifique ait pu être précisée : on ignore donc encore s'il s'agit d'un antigène acquis, ou d'un auto-antigène, hypothèse séduisante cependant mais non vérifiée.

IV - Maladie de système évoluant par poussées successives, le syndrome de BEHCET, qui paraît davantage se rattacher aux immunopathies qu'aux maladies infectieuses et aux collagénoses, bénéficie le plus souvent d'une corticothérapie au long cours, qui dans notre cas a réussi à supprimer les poussées menstruelles. On y associera un agent antiviral, peut-être des antibiotiques, la porte restant ouverte à des traitements à visée immunologiques, par immunodépresseurs ; cela sans préjudice des mesures locales exigées par les lésions oculaires.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMANTIADIS B. Sur le syndrome complexe de l'uvéite récidivante ou soi-disant syndrome complexe de Behcet
Presse Méd. 1^{er} juin 1949 57 p. 501-503
- ALBAHARY C.
BESSEDE P. Aphtose muqueuse cataméniale prévenue par la delta-cortisone
Presse Méd. 26 fév 1958 66 p. 347-348
- AYERS M.A. Behcet's syndrom. Report of a case and review of literature
Obst.Gyn. oct 1965 26 p. 575-585
- BAZEX A.
DUPRE A. Maladie de Behcet, "grande aphtose" de Touraine
Gaz.Hôp.Paris 1957 9 p. 365-377
- BEHCET H. Ueber rezidivierende Aphtose durch ein Virus verursachte Geschwüre in Mund, in Auge und an der Genitalia
Dermatol.Woch. 1937 105 p. 1152-1157
- BEHCET H. Considérations sur les lésions aphteuses de la bouche et des parties génitales ainsi que sur les manifestations oculaires d'origine probablement parasitaire, et observation concernant les foyers d'infection
Bull. Soc.Fr.Dermat.Syph. 1937 55 p.420
- BEHCET H. A propos d'une entité morbide d'origine probablement à un virus spécial donnant lieu à une infection généralisée se manifestant par poussées récidivantes en trois régions principalement et occasionnant en particulier des iritis répétées
Bull.Soc.Fr.Dermat.Syph. 1939 46 p.874
- BEHCET H. Quelques remarques à propos de mes observations concernant le complexe trisymptomatique
Med.Welt 1939 p.1222
Dermatologica Bâle 1940 p. 73-80
- BLUTHE L. Zur Kenntnis des rezidivierenden hypopyon
Thèse Inaug.Heidelberg 1908

- CABRE J. Histologigische und immunobiologische Unter-
BREHM G. suchungen in Behcet's syndrome
Dermatol.Woch.1964 150 p. 566-576
- CAROL W.L. On aphtosis and ulcus vulvae acutum
RUYS A.C. Acta dermat.venerol. 1928 9 p.123-141
- CHAUFFARD A. Stomatite et vulvite aphteuses, suivies de
BRODIN P. troubles démentiels passagers
WOLF M. Bull.mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 1923 47 p.841-844
- COSTE F. A propos de l'aphtose généralisée et du
MASSIAS P. syndrome de Behcet
BONTOUX D. Revue Rhumatol. 1965 32 p;399-410
STORA Ph.
- CURTH-OLLENDORFF H. Recurrent genito-oral aphtosis and
uveitis with hypopyon (Behcet's syndrom)
Arch.Dermat.Syph. 1946 54 p. 179-196
1952 66 p. 761-770
- CURTH-OLLENDORFF H. L'aphtose
Ann.Fermat.Syph. mars avril 1956 83 p.130-141
- DEGOS R. Aphtose muqueuse bipolaire avec manifestations
DELFORT J. cutanées, articulaires et oculaires
DESVIGNES P. Bull.Soc.Fr.Dermat.Syph.11 janv 1951 58 P.2122
PLESSIERS P. ibid 1954 61 p;2832
- DERNONCOURT Y. Le syndrome de Behcet
Ann. Ocul. juin 1955 188 p.556-571
- DEWHURST G.J. Oral an vulvar ulcera with ocular inflamma-
tion
Journ.Obst.Gyn.Brit. Common Wealth 1955 62
p. 562-569
- DUPERRAT B. Grande aphtose de Touraine
KRAFT DE RUYCH Bull.Soc.Fr.Dermat.1955 62 p.302-305
VIGNERON Ph
- FRANCESCHETTI A. Aphtose récidivante
VALERIO M. Arch. Ophtalmol. Paris 1946 35 p.469-478
BABEL J.
- HAENSCH R. Rezidivierendere chronische Aphtosis
Arch.Dermat.Syph. 1952-1953 195 p. 362-371
- JACQUEMIN- Une forme particulière d'aphtose
SABLON J.L. Thèse de Paris 1968 (Pr DUPERRAT B.)

- JEBEJIAN R. Observations sur un cas du nouveau syndrome
KALFAYAN B. oculo-bucco-génital ; constatation de bacilles acido-alcoolorésistants à l'examen histopathologique
Ann.Ocul. 1942 178 p.335-342
- LAUGIER P. Aphtose généralisée (Grande aphtose de Touraine)
Bull.Soc.Fr.Dermat.Syph. 1960 67 p. 579-581
- LATTES A. A propos d'un cas de grande aphtose
BATAILLE R. Soc. Stomatol. AA mai 1956
GRIGNON J.L.
VIGNOUL J.
- MARTIN A.J.A. Un problème d'endocrinologie génitale : l'aphtose bipolaire à poussées menstruelles. -son traitement par la delta-cortisone
Thèse de Paris 1958
- MICHAELIS O. Ulcères et aphtes récidivants de la bouche et de la vulve
Bruxelles Méd. 1937 17 p.336-341
- MICHEL P.J. Aphtose bipolaire. Résultat remarquable de la métacortandracine
Soc.Fr.Dermatol. 29 juin 1956
- MORTON R. Problem of gynecological lesions in Behcet's syndrome
GORDON R. Journ. Obst.Gyn.Brit.Wealth 1959 138
- PHILIPPS D.L. Behcet's syndrom
SCOTT J.S. Proc.Rev.Soc.Med. 1954 47 p.910
Lancet 1955 p.366-370
- PERLEMUTER L. Etude du syndrome de Behcet : maladie polysystématique. (A propos d'un cas personnel, discussion clinique et biologique. Essai de synthèse nosologique et thérapeutique. (Revue de la littérature mondiale)
Thèse de Paris 1968
- SEZER F.N. Culture et identification du virus de la maladie de Behcet
Bull.Soc.Fr.ophtal. 1952 65 p.158
maladie de Behcet
Document opht. 1960 14 p.176-179
- THIBAUT Ph. Syndrome de Behcet ou aphtose de Touraine
Presse méd. 4 juin 1958 66 p.1000-1001

- TOURAINÉ A. L'aphtose
Bull.Soc.Dermatol.Syph. 1941 48 p.61-104
Presse méd. 1941 49 p.571-573
Progrès Méd. 29 mars 1941 n° 13-14 p.221-229
Encyclop.Méd.Chir. juin 1941 fasc. 12 030
D 1-7
Grande aphtose
Bull.Soc.Fr.Dermat.Syph. 1950 57 p.303-310
- TOURAINÉ A. L'aphtose. Données récentes et synthèse
Press méd. 5 nov 1955 63 p. 1493-1495
- TROUSSEAU Bull.Soc.ophtalmologie Paris 1890 p.429
- WEEKERS L. Un nouveau syndrome : iritis, ulcères aigus
RIGENSTER Mlle de la bouche et de la vulve
Arch. Ophtalm. Paris 1938 II P.697-702
- WHITWELL P.B. Recurrent buccal an vulvar ulcer with
association embolic phenomena in the skin
and eye
Brit.Journ.Dermat. 1934 47 p.414-419

TABLE DES MATIERES

=====

	pages
I - Introduction	1
II - Historique	3
III - Observation	9
IV - Etude anatomaclinique	13
V - Etiopathogénie	26
VI - Position nosologique	35
VII - Diagnostic positif et différentiel	38
VIII - Traitement	43
IX - Conclusions	48
Bibliographie	50

VU, le Doyen

VU, le Président de la Thèse

Professeur E. FOURNIER

Professeur B. DUPERRAT

VU et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

